

17

AN 1989-123272 [17] WPIDS  
DNC C1989-054648

TI Prepn. of cellulose fibre for filtering blood - by ester cleavage of cellulose ester fibres using agent dissolved in solvent which does not dissolve cellulose ester(s).

DC A96 F01 J01

IN HENNING, W E; OLIJSLAGER, J B; PRINS, H; REIJDA, T W  
PA (NPBI-N) NPBI NED PROD BLOED

CYC 1

PI DE 3734170 /A 19890420 (198917)\* 3p

ADT DE 3734170 A DE 1987-3734170 19871009

PRAI DE 1987-3734170 19871009

AB DE 3734170 A UPAB: 19930923

The prepn. of cellulose fibres for the removal of leucocytes from blood liquids esp. blood platelet preps. by filtration comprises at least partial conversion of cellulose ester fibres into cellulose fibres by treatment with an agent which causes cleavage of esters and which is dissolved in a solvent in which the cellulose ester will not dissolve.

Pref. cellulose acetate fibres are used. The cellulose ester fibres are pref. hydrolysed with NaOH in ethanol, esp. a soln. of 0.1-139 g/l NaOH in ethanol, pref. used in an amt. of 0.1-100 ml/g of the cellulose ester fibres. Pref. the cellulose ester fibres are treated for 2-3 hrs. at room temp. with the cleavage agent. After treatment the fibres are pref. washed, esp. with ethanol, then water and again with ethanol. The resulting cellulose fibres are pref. in Y condition and pref. have av. dia. 15 micro-m.

USE/ADVANTAGE - The cellulose fibres can be used to filter human blood platelet concentrates to remove leucocytes. The filter is capable of removing 97-98% of all leucocytes present and yet removes no more than 5% of the blood platelet. The cellulose fibres can be obtd. simply and give homogeneous fibre measurements. The fibre are of a pharmaceutically acceptable quality.

0/0

⑯ BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

⑯ Offenlegungsschrift  
⑯ DE 3734170 A1

⑯ Int. Cl. 4:

D 06 M 5/14

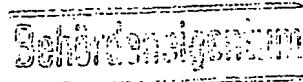
D 06 M 5/16

B 01 D 39/18

// D01F 2/00,11/02,

C08B 16/00,

A61M 1/02,5/16



DE 3734170 A1

⑯ Anmelder:

NPBI Nederlands Produktielaboratorium voor  
Bloedtransfusieapparatuur en Infusievloeistoffen  
B.V., Emmer-Compascuum, NL

⑯ Vertreter:

Andrejewski, W., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Honke, M.,  
Dipl.-Ing. Dr.-Ing.; Masch, K., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.,  
Pat.-Anwälte, 4300 Essen

⑯ Erfinder:

Olijslager, Jan, Berkel en Rodenrijs, NL; Henning,  
Wilhelmus Everhardus, Waddingsveen, NL; Reijda,  
Theofil Wenzel, Amstelveen, NL; Prins, Hendrik  
Klaas, Amsterdam, NL

⑯ Verfahren zum Herstellen von Zellulosefasern und diese enthaltendes Filter

Mit Hilfe von Zellulosefasern entfernt man durch Filtrieren  
Leukozyten aus leukozytenhaltigen Blutflüssigkeiten. Hier-  
für besonders geeignete Zellulosefasern erhält man da-  
durch, daß man Zelluloseesterfasern durch Behandeln mit  
einem Estersspaltungsmittel, welches in einem Nichtlöser für  
Zelluloseester gelöst ist, zumindest teilweise in die Zellulo-  
sefasern umwandelt.

DE 3734170 A1

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Herstellen von Zellulosefasern für die Entfernung von Leukozyten aus leukozytenträchtigen Blutflüssigkeiten, insbesondere Blutplättchenzubereitungen, durch Filtern und ein Filter, welches in einem Filterbehälter solche Zellulosefasern enthält.

Die Filtrierung von leukozytenträchtigen Blutflüssigkeiten, z. B. menschlichen Blutplättchenkonzentraten, über Zellulosefilter zwecks Entfernung vorhandener Leukozyten, führt man durch, um bei wiederholter Transfusion eine Alloimmunisation der betreffenden Patienten zu vermeiden (Abstract XIX Congress of the Ing. Soc. of Blood Transfusion, 1979, S. 497, Poster P-TU-307-2 und P-TU-307-3). Die Zellulosefasern bestehen hierbei aus gereinigter Baumwolle, d. h. einem Naturprodukt, welches bezüglich Faserdurchmesser sowie -länge und damit auch der Filtereigenschaften großen Schwankungen unterliegt. Außerdem handelt es sich bei Baumwolle um ein biologisches Material, das trotz vorheriger Reinigung bis zu einem gewissen Grad bakteriell verunreinigt ist und die Gefahr von Endotoxinen und pyrogenen Reaktionen in sich birgt.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, anzugeben, wie man zu Zellulosefasern kommt, die für den vorgesehenen Einsatzzweck besser geeignet sind.

Hierzu lehrt die vorliegende Erfindung in verfahrensmäßiger Hinsicht, daß man Zelluloseesterfasern durch Behandlung mit einem in einem Nichtlöser für Zelluloseester gelösten Esterspaltungsmittel zumindest teilweise in die Zellulosefasern umwandelt.

Die Erfindung geht hierbei von der bisher ungenutzten Erkenntnis aus, daß bei einer chemischen Erzeugung der Zellulosefasern ohne große Schwierigkeiten eine bezüglich der Faserabmessungen sehr homogene und pharmazeutisch einwandfreie Qualität erreichbar ist.

Für die weitere Ausgestaltung bestehen im Rahmen des erfindungsgemäßen Verfahrens mehrere Möglichkeiten. So wird man nach bevorzugter Ausführungsform Zelluloseazetatfasern als Ausgangsmaterial einsetzen. Die Umwandlung der Zelluloseester zur Zellulose kann grundsätzlich nach allen bekannten Verfahren, wie z. B. mit Hilfe einer durch Säuren, Basen, Metallionen, Nukleophile und Enzyme katalysierten Esterhydrolyse, einer durch Säuren oder Basen hydrolysierten Esteralkoholose oder einer Esterreduktion unter Verwendung von  $\text{LiAlH}_4$ , durchgeführt werden (J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition 1985, John Wiley and Sons Inc.). Insoweit bevorzugt ist jedoch eine Hydrolyse der Zelluloseesterfasern mit Natriumhydroxid in Äthanol. In konzentrationsmäßiger Hinsicht empfiehlt es sich dabei, eine Lösung von 0,1 bis 139 g/l, insbesondere 0,5 bis 2 g/l Natriumhydroxid in Äthanol einzusetzen. Zweckmäßigerweise läßt man diese Lösung in einer Menge von 0,1 bis 100 ml/g, insbesondere 3 bis 5 ml/g Zelluloseesterfasern auf letztere einwirken. Die Hydrolyse ist bei Raumtemperatur nach zwei bis drei Stunden abgeschlossen; vollständige Umwandlung der Zelluloseesterfasern ist aber nicht in jedem Fall erforderlich. Nach der Behandlung reinigt man die Fasern zweckmäßigsterweise durch Waschen, um sie von Natriumäthanolat, das nicht zur Reaktion gekommen ist und gebildeten Reaktionsprodukten, z. B. Äthylazetat und Essigsäure, zu befreien. Empfehlenswert ist ein Waschen der Fasern mit Äthanol, Wasser und abschließend noch einmal mit Äthanol.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Filter zum

Entfernen von Leukozyten aus leukozytenträchtigen Blutflüssigkeiten, insbesondere Blutplättchenzubereitungen, enthaltend in einem Filterbehälter Zellulosefasern, die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt sind. Als besonders geeignet haben sich Zellulosefasern mit Y-Gestalt und einem durchschnittlichen Durchmesser von 15  $\mu\text{m}$  herausgestellt.

Im folgenden wird die Erfindung anhand eines Ausführungsbeispiels näher erläutert:

10 200 g Y-förmige Zelluloseazetatfasern mit einem konstanten Durchmesser von 17  $\mu\text{m}$  wurden für drei Stunden in eine Lösung (1000 ml) von 1% (w/v) Natriumhydroxid in absolutem Äthanol eingegeben.

15 Die Hydrolyse bzw. genauer Solvolyse wurde bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Kohlendioxid durchgeführt. Nach drei Stunden wurde das Natriumäthanolat entfernt, indem die Fasern in einen Trichter überführt wurden. Anschließend wurden die Fasern viermal mit 500 ml absolutem Äthanol gewaschen. Als dann wurden die Fasern für wenigstens eine Stunde mit 1000 ml einer angesäuerten Lösung von absolutem Äthanol (21 ml konz. HCl pro Liter Äthanol) eingegeben und nach Dekantieren der Lösung noch einmal wie oben angegeben gewaschen. Danach wurden die Fasern bei 50°C bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Abschließend wurden die Fasern nochmals mit zwei Liter Salzlösung (0,9 Gew.-% NaCl), ausgiebig mit Wasser sowie letztendlich mit Äthanol gewaschen und abermals bei 50°C getrocknet. Die Fasern wiesen nach dieser Behandlung einen Durchmesser von 15  $\mu\text{m}$  auf.

20 Die so hergestellten Zellulosefasern wurden in einen Filterbehälter eingegeben und zum Filtern von menschlichen Blutplättchenkonzentraten zwecks Entfernung der Leukozyten verwendet. Das Filter entfernte 25 97 bis 98% aller vorhandenen Leukozyten und nicht mehr als etwa 5% der Blutplättchen. Das gleiche Ergebnis wurde mit Zellulosefasern in einer weiteren, getrennt hergestellten Charge erzielt.

## Patentansprüche

1. Verfahren zum Herstellen von Zellulosefasern für die Entfernung von Leukozyten aus leukozytenträchtigen Blutflüssigkeiten, insbesondere Blutplättchenzubereitungen, durch Filtern, dadurch gekennzeichnet, daß man Zelluloseesterfasern durch Behandeln mit einem in einem Nichtlöser für Zelluloseester gelösten Esterspaltungsmittel zumindest teilweise in die Zellulosefasern umwandelt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Zelluloseazetatfasern einsetzt.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Zelluloseesterfasern mit Natriumhydroxid in Äthanol hydrolysiert.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Lösung von 0,1 bis 139 g/l Natriumhydroxid in Äthanol einsetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die aus dem in Äthanol gelösten Natriumhydroxid bestehende Lösung in einer Menge von 0,1 bis 100 ml/g Zelluloseesterfasern einsetzt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zelluloseesterfasern für zwei bis drei Stunden bei Raumtemperatur mit dem Esterspaltungsmittel behandelt.
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fasern nach

der Behandlung durch Waschen reinigt.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fasern mit Äthanol, Wasser und abschließend noch einmal mit Äthanol wäscht.

9. Filter zum Entfernen von Leukozyten aus leukozytenhaltigen Blutflüssigkeiten, insbesondere Blutplättchenzubereitungen, enthaltend in einem Filterbehälter Zellulosefasern, die nach einem der Ansprüche 1 bis 8 hergestellt sind.

10. Filter nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellulosefasern Y-Gestalt aufweisen.

11. Filter nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Zellulosefasern einen durchschnittlichen Durchmesser von 15 µm aufweisen.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**- Leerseite -**